

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Patofisiologi stroke non hemoragik**

Kerusakan otak pada stroke non hemoragik diakibatkan oleh neuron yang mengalami iskemik. Daerah lesi jaringan otak pada serangan stroke non hemoragik dapat dibagi menjadi 2, yaitu daerah inti infark dan daerah penumbra infark. Daerah inti infark, penumbra, dan sekitarnya berisiko mengalami kerusakan dari leukosit yang menginfiltrasi.

##### **2.1.1 Nasib neuron pada daerah lesi infark**

Pada neuron yang mengalami iskemik, terjadi kegagalan energi yang disebabkan ketidakadekuatan produksi ATP.<sup>16</sup> Hal ini menyebabkan neuron tersebut tidak mampu menjalankan pompa ion yang menjaga gradien ion melintasi membran sel, misalnya pompa ion yang paling dominan, pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase.<sup>16</sup> Akibatnya,  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Ca}^{2+}$  terakumulasi di sitoplasma diikuti dengan air melalui proses osmosis yang menyebabkan edema sitotoksik dan pada akhirnya menyebabkan sel lisis.<sup>16</sup> Pada neuron di daerah penumbra iskemik, kematian sel tidak disebabkan oleh kegagalan energi, namun neuron menjadi sangat rentan terhadap mekanisme patogenik yang terjadi.<sup>17</sup> Akumulasi glutamat yang terhamburkan dari neuron yang mengalami nekrosis di daerah inti iskemik menginduksi eksitasi sel secara berlebihan.<sup>17, 18</sup> Induksi terhadap reseptor glutamat sub tipe *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) menyebabkan akumulasi  $\text{Ca}^{2+}$  di dalam sitoplasma.<sup>17</sup> Lanjutnya, akumulasi  $\text{Ca}^{2+}$  menginduksi enzim di dalam sitoplasma yang bekerja jika terpapar  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>19</sup> Enzim-enzim tersebut diantaranya adalah protease calpain dan caspase, enzim-enzim yang biasanya bertanggungjawab dalam proses apoptosis.<sup>20</sup> Keseluruhan rangkaian ini mulai dari induksi dari glutamat yang berlebihan sampai rusaknya sel neuron dikenal sebagai eksitotoksitas.

## 2.1.2 Inflamasi yang menyerang jaringan lebih lanjut

Selain eksitotoksisitas, kerusakan lebih lanjut juga disebabkan oleh proses inflamasi yang melibatkan imunitas bawaan maupun imunitas adaptif.<sup>21</sup>

### 2.1.2.1 Sistem imun bawaan

Proses inflamasi terjadi segera setelah iskemik. Dalam hitungan menit setelah onset iskemik, molekul P-selectin dipindahkan ke membran trombosit dan sel endotelial vaskuler (*Endothelial Cell*; EC) dimana iskemik terjadi.<sup>21, 22</sup> P-selectin tergolong dalam keluarga *Cell Adhesion Molecule* (CAM), keluarga molekul yang memfasilitasi perlekatan antar sel-sel. Pada P-selectin, leukosit akan menempelkan diri melalui ligand P-selectin (*P-Selectin Glycoprotein Ligand*; PSGL) yang ada di membrannya. Ketika leukosit menempel pada EC, leukosit akan memicu pelepasan protease dari sel vaskuler yang akan membuka integrin, protein penghubung yang merekatkan EC satu sama lain, sehingga akan mempermudah ekstravasasi leukosit dan molekul lain yang berada dalam vaskuler.<sup>23</sup> Hal ini akan membuka jalan untuk infiltrasi leukosit pada lesi infark.

#### 2.1.2.1.1 Mikroglia

Mikroglia merupakan makrofag yang tinggal tetap di susunan saraf pusat (*Central Nervous System*; CNS). Mikroglia pada keadaan normal akan memiliki bentuk yang bercabang-cabang, serupa dengan neuron.<sup>24</sup> Ketika mikroglia teraktivasi, mikroglia akan berubah wujud menjadi amoeboid, dan dalam bentuk ini mikroglia sama persis dengan makrofag pada sirkulasi. Pengaktifan mikroglia terjadi dalam beberapa menit setelah iskemik terjadi dan produknya terdeteksi dalam 1 jam pertama setelah onset stroke.<sup>25</sup> Pengaktifan mikroglia difasilitasi oleh hubungan reseptor yang berada pada membran mikroglia (yang dalam wujud bercabang-cabang serupa neuron) dengan suatu protein membran yang ada di neuron. Protein tersebut adalah CD200 dan CX3CL1 dengan reseptornya CD200R dan CX3CR1 secara berurutan.<sup>26, 27</sup> Hilangnya kontak antara mikroglia dengan neuron akan melepas hubungan antara protein membran tersebut dengan reseptornya yang akhirnya berujung pada

pengaktifan mikroglia.<sup>26, 27</sup> Setelah mikroglia berubah menjadi bentuk amoeboid, mikroglia akan mengekspresikan suatu kelas reseptor untuk mengenali sinyal molekuler yang dilepaskan oleh neuron yang rusak. Reseptor ini dikenal dengan sebagai *Pattern Recognition Receptor* (PRR), sedangkan sinyal molekuler yang ditangkapnya dikenal sebagai molekul *Damage-Associated Molecular Pattern* (DAMP).<sup>21, 24, 28</sup> Contoh PRR yang lazim diamati adalah *Toll-like Receptor* (TLR) yang berada di permukaan membran dan *Nucleotide-binding Oligomerization Domain Receptor* (NOD-like Receptor; NLR) yang berada di dalam sitoplasma. Sedangkan untuk DAMP yang berperan dalam persinyalan imunologik pasca stroke adalah *High Mobility Group B1* (HMGB1), protein S100, RNA, DNA, metabolit purin (misalnya asam urat).<sup>21, 24, 28</sup> Secara garis besarnya, molekul DAMP yang terdeteksi oleh PRR akan memicu kaskade persinyalan dalam sel yang akhirnya berujung pada sekresi mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 yang banyak diteliti hubungannya terhadap keluaran stroke non hemoragik.<sup>21</sup> Jadi, setelah mikroglia teraktivasi melalui terlepasnya hubungan interseluler neuron-mikroglia, mikroglia terinduksi untuk mengeluarkan mediator proinflamasi melalui interaksi molekul DAMP dengan PRR. Selain pada mikroglia, interaksi molekul DAMP dengan PRR juga terjadi pada EC yang berujung pada meningkatnya ekspresi P-selectin yang akhirnya akan semakin membuka permeabilitas vaskuler.<sup>21</sup>

#### **2.1.2.1.2 Neutrofil**

Selanjutnya, leukosit dari sirkulasi yang pertama kali menginfiltrasi lesi infark adalah neutrofil. Neutrofil bereaksi terhadap adanya lesi infark dalam kurang lebih 30 menit dan mencapai puncaknya dalam 3 hari awal.<sup>25</sup> Pergerakan neutrofil ke tempat lesi infark difasilitasi oleh kemokin yang dikeluarkan oleh jaringan yang rusak. Neutrofil akan keluar dari vaskuler melalui mekanisme yang melibatkan P-selectin pada EC.

#### 2.1.2.1.3 Makrofag

Pada awalnya, makrofag yang menginfiltrasi lesi infark tidak diketahui apakah berasal dari monosit ataukah mikroglia. Penelitian yang sudah dilakukan menemukan bahwa populasi makrofag pada lesi infark merupakan gabungan, sebagian besar dari mikroglia dan sebagian kecil lainnya berasal dari monosit.<sup>29</sup> Makrofag dari vaskuler mulai direkrut ke daerah lesi sekitar hari ke-2.<sup>30</sup>

#### 2.1.2.1.4 Sel dendritik

Sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cell*; APC) lainnya adalah sel dendritik (*Dendritic Cell*; DC). DC ditemukan mulai meningkat setelah 1 jam serangan stroke dan terus meningkat 20-kali lipat pada hari ke-3 dan masih ditemukan 12-kali lipat pada hari ke-7.<sup>31, 32</sup> DC mengambil porsi yang terbesar dari infiltrasi sel imun.<sup>31</sup> Sebagai APC, DC akan menyiapkan sistem kekebalan adaptif untuk ikut dalam proses inflamasi.<sup>24</sup> Pada akhirnya, keseluruhan sel dari sistem imun bawaan akan mempersiapkan sistem imun adaptif untuk ikut dalam proses inflamasi.

#### 2.1.2.2 Sistem imun adaptif

Peran sistem imun adaptif terhadap kerusakan lebih lanjut jaringan otak diperantarai oleh sel limfosit T dan sel limfosit B.<sup>21</sup> Keduanya disensitisasi oleh APC terhadap antigen-antigen CNS yang difagositasi oleh APC. Pada suatu penelitian yang melibatkan pasien stroke yang mengalami infeksi, pasien yang mengalami infeksi akan menghasilkan keluaran yang lebih buruk.<sup>33</sup> Pada pasien dengan keluaran yang lebih buruk tersebut ditemukan bahwa sel T pada pasien mengalami sensitasi terhadap antigen *Myelin Basic Protein* (MBP).<sup>33, 34</sup> Penelitian lain yang melibatkan pasien dengan kelainan *Guillain-Barre Syndrome* dan Multiple Sklerosis juga ditemukan adanya korelasi antara kelainan autoimun tersebut dengan kejadian cerebrovaskuler sebelumnya, yaitu pada 9 subyek penelitiannya yang didapati riwayat kejadian cerebrovaskuler, 6 diantaranya terdapat hipersensitivitas limfosit terhadap antigen dari CNS.<sup>35</sup>

Terlepas dari itu, pada sistem imun adaptif juga ditemukan peran dari sel T regulator yang melepaskan sitokin anti-inflamasi yang akan mengakhiri proses inflamasi.<sup>21</sup>

## **2.2 Kuantifikasi hasil keluaran stroke non hemoragik**

Hasil keluaran pasien stroke non hemoragik diperoleh setelah pasien mendapatkan perawatan maupun rehabilitasi. Hasil keluaran ini merupakan manifestasi klinis dari cedera otak yang ditimbulkan dari patofisiologi stroke non hemoragik. Keadaan akhir pasien dapat dijumpai meninggal ataupun berhasil bertahan hidup dengan kecacatan neurologis. Sedangkan, dari banyak penelitian yang telah dilakukan, dan ditelusuri oleh peneliti, maka berdasarkan jangka waktunya dari onset, hasil keluaran dapat diukur pada: 1) jangka pendek (*short-term outcome*), yaitu hasil dievaluasi dalam hitungan hari setelah onset; 2) jangka menengah (*medium-term outcome*), yaitu hasil dievaluasi sekitar 3 bulan setelah onset; dan 3) jangka panjang (*long-term outcome*), yaitu hasil dievaluasi dalam jangka tahun setelah onset. Sehingga dari pengertian tersebut, maka hasil keluaran yang dievaluasi saat pasien dipulangkan dari rumah sakit ialah termasuk keluaran jangka pendek dalam kondisi bertahan hidup namun mengalami defisit neurologis.

Kuantifikasi dari hasil keluaran itu sendiri terdapat beberapa penilaian yang bisa dipakai, misalnya National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin Scale (mRS), Glasgow Outcome Scale (GOS), Barthel Index (BI), *Mini Mental State Examination* (MMSE), dan masih banyak lagi institusi lainnya yang mengembangkan penilaian terhadap keluaran stroke. Pada dasarnya semua penilaian tersebut mengevaluasi fungsi neurologis pasien yang pada akhirnya berdampak pada kualitas hidup pasien tersebut. Namun demikian, penilaian pada mRS, GOS, dan BI menilai kemandirian aktivitas pasien sehari-hari, misal dalam hal berjalan, mandi, makan, dan sebagainya. Sedangkan MMSE menilai hanya fungsi kognitif dari pasien. NIHSS menilai defisit neurologis korteks pasien secara keseluruhan.

*Item* yang dinilai pada NIHSS terdiri dari 11 item dengan item ke-5 dan ke-6 harus didapatkan dari kedua ekstremitas. Setiap item dapat memiliki skor antara 0 sampai 4, namun tidak semua memiliki skor 4. Skor 0 menandakan pasien mampu melewati tes dengan baik, sedangkan skor yang lebih tinggi menandakan pasien tidak mampu memberikan respon neurologis yang baik. Nilai maksimal skala ini ialah 42 (paling buruk), sedangkan paling sedikit ialah 0 (paling baik). Hasil dari skala angka ini dapat diklasifikasikan merujuk pada nilai klinisnya, yaitu 1) sangat berat, skor  $\geq 25$ ; 2) berat, skor 15 sampai 24; 3) sedang, skor 6 sampai 14; dan 4) ringan, skor  $\leq 5$ .<sup>36</sup> Lembar formulir NIHSS dapat dilihat pada lampiran.<sup>37</sup>

### **2.3 Faktor yang mempengaruhi hasil keluaran stroke non hemoragik**

Banyak faktor yang mempengaruhi hasil keluaran stroke. Intervensi yang dilakukan setelah onset serangan bertujuan untuk memodifikasi variabel-variabel terkait guna memperoleh hasil keluaran yang optimal yang pada akhirnya pasien diharapkan dapat menjalani hidupnya dengan mandiri kembali. Berikut ini akan dibahas satu per satu faktor-faktor yang dianggap penting pada masa perawatan pasien stroke non hemoragik di rumah sakit.

#### **2.3.1 Jumlah leukosit**

Penelitian-penelitian sudah banyak dilakukan mengenai jumlah leukosit dengan hasil keluaran stroke. Pada kebanyakan hasil, didapatkan bahwa pasien dengan jumlah leukosit yang tinggi akan mengalami perburukan defisit neurologis. Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Nomura dkk menemukan bahwa pasien dengan jumlah leukosit yang tinggi mendapat perbaikan yang lebih dibanding pasien dengan jumlah leukosit yang rendah pada 24 jam pertama setelah onset. Akan tetapi, setelahnya terjadi perburukan kembali yang malahan skor NIHSS-nya turun melampaui kelompok pasien yang jumlah leukositnya rendah. Hal ini mengindikasikan bahwa terdapat juga peran perbaikan pada leukosit. Lebih lanjut, jika peran leukosit tidak jalan dengan semestinya, akan didapatkan imunodefisiensi sekunder akibat ikutan

dari cedera otak yang dikenal sebagai *CNS injury-induced immunodepression* (CIDS) yang akan meningkatkan resiko infeksi dan pada akhirnya memperburuk keluaran stroke.<sup>38</sup>

### 2.3.2 Kadar gula darah

Penemuan nilai klinis kadar gula darah pada perawatan pasien stroke banyak terdapat inkonsistensi.<sup>39-42</sup> Pada sebagian besar temuan, kadar gula darah saat pasien datang ditemukan sangat berkaitan dengan hasil keluaran pasien stroke.<sup>40-42</sup> Namun pada penelitian lain, didapatkan bahwa hubungan tersebut tidak dapat digeneralisasikan pada keseluruhan kasus. Pada suatu penelitian ditemukan bahwa hiperglikemia memang memperburuk hasil keluaran pasien pada stroke non lakunar.<sup>43</sup> Namun pada stroke lakunar, didapatkan bahwa hiperglikemia tidak berpengaruh apapun terhadap hasil keluaran pasien, malahan pada kadar glukosa rentang 8-12 mmol/l didapatkan hasil keluaran yang lebih baik.<sup>43, 44</sup> Terlepas dari itu, pada penelitian lain ditemukan bahwa glukosa memicu peningkatan mediator proinflamasi.<sup>45</sup>

### 2.3.3 Profil lipid

Penelitian yang mengkaji mengenai hubungan profil lipid darah terhadap keluaran stroke sudah cukup banyak dilakukan. Sebagian hasilnya bertentangan dengan peran profil lipid sebagai faktor resiko stroke non hemoragik. Pada penelitian tentang HDL dan LDL serta hubungannya dengan hasil keluaran stroke didapatkan bahwa semakin tinggi kadar HDL maka semakin baik keluarannya, sedangkan semakin rendah kadar LDL maka semakin baik juga hasil keluarannya.<sup>46</sup> Tingginya kadar LDL dalam darah pada saat inflamasi terjadi, juga dihubungkan dengan peningkatan sejumlah mediator proinflamasi.<sup>47</sup> Sedangkan temuan lain yang bertentangan dengan peran lipid sebagai faktor resiko stroke non hemoragik ditemukan pada kadar kolesterol darah, dimana semakin tinggi kadar kolesterol darah akan didapatkan keluaran yang lebih baik.<sup>48, 49</sup> Pada penelitian yang lain, pasien yang memiliki kadar kolesterol lebih tinggi memiliki angka kematian yang

rendah.<sup>50</sup> Hal yang sama juga ditemukan pada kadar trigliserid (TG), semakin tinggi kadar TG, didapatkan keluaran yang lebih baik dan resiko kematian yang lebih kecil.<sup>51</sup> Meskipun demikian, masih perlu banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui mekanisme ini.

#### **2.3.4 Tekanan darah**

Hubungan antara tekanan darah terhadap keluaran stroke masih ditemukan pertentangan. Namun dari penelitian yang ada didapatkan bahwa tekanan darah memiliki hubungan yang signifikan terhadap keluaran stroke.<sup>46, 52, 53</sup> Pertentangan terletak pada model hubungan keduanya apakah hubungan positif atau hubungan negatif. Pada kenaikan tekanan darah di awal serangan dianggap sebagai respon tubuh dalam usaha mengembalikan perfusi pada otak sehingga memiliki fungsi protektif, sedangkan pada tekanan darah yang terlalu tinggi akan ditemui resiko perdarahan intracerebral yang meningkat.<sup>54</sup> Tekanan darah yang terlalu tinggi ataupun terlalu rendah memiliki keluaran yang buruk.<sup>52</sup>

#### **2.3.5 Intervensi trombolitik**

Terapi trombolitik menjadi satu-satunya terapi unggulan bagi stroke non hemoragik. Efikasi *recombinant tissue plasminogen activator* (rt-Pa) berada pada puncaknya jika diberikan dalam 3 jam pertama.<sup>55</sup> Namun jika pemberiannya melewati 4,5 jam pertama maka resiko perdarahan intraserebral akan melebihi manfaatnya.<sup>56</sup>

#### **2.3.6 Infeksi**

Infeksi dapat memperburuk keluaran stroke. Hal ini diduga karena memicu reaksi imun yang lebih lagi.<sup>33</sup> Pada penelitian-penelitian yang dilakukan, infeksi virus influenza, kuman pada pneumonia, dan infeksi saluran kemih memperburuk keluaran stroke.<sup>57-59</sup>



### **2.3.7 Lokasi infark**

Lokasi lesi infark akan mempengaruhi fungsi neurologik mana yang akan terdampak. Namun hal ini tentunya sangat tergantung pada alat ukur evaluasi mana yang digunakan untuk mengukur hasil keluaran stroke. Alat ukur evaluasi yang menilai keluaran stroke dengan melihat pada kemandirian pasien menjalani kehidupannya akan sangat dipengaruhi oleh letak lesi.<sup>60</sup> Sedangkan secara teoritis, NIHSS, karena menilai defisit fungsi neurologis pasien secara langsung (tidak didasarkan atas manifestasi kemandirian pasien dalam keseharian) dan menyeluruh, akan menghasilkan nilai yang kurang dipengaruhi letak lesi.

### **2.3.8 Temperatur tubuh**

Penelitian mengenai pengaruh suhu tubuh terhadap keluaran stroke sudah cukup banyak dilakukan. Diantaranya mengusulkan bahwa hipotermia dapat memiliki dampak neuroprotektif terhadap CNS.<sup>61-63</sup> Sedangkan hipertermia dikaitkan dengan keluaran yang lebih buruk dan angka kematian yang lebih tinggi.<sup>63</sup> Hal ini mungkin memiliki pengaruh terhadap proses inflamasi yang terjadi.